

Johannes Lemke<sup>1</sup>, Steffen Syrbe<sup>2</sup>, Thomas Dorn<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Universitätsklinik für Kinderheilkunde, Abteilung Humangenetik, Inselspital Bern

<sup>2</sup> Universitätsklinik für Kinder und Jugendliche, Leipzig, Deutschland

<sup>3</sup> Schweizerisches Epilepsie-Zentrum Zürich

### Zusammenfassung

Idiopathische generalisierte Epilepsien stellen eine grosse Gruppe von Epilepsieerkrankungen dar, deren genetische Hintergründe in der Mehrheit der Fälle noch im Dunkeln liegen. Vor allem Mutationen in Genen für GABA-Rezeptoren sowie für bestimmte Ionenkanäle werden mit der Entstehung von einigen Formen generalisierter Epilepsie in Verbindung gebracht.

Bei häufigen genetischen Krankheitsbildern, wie etwa Mikrodeletionssyndromen, wird eine Syndrom-assoziierte Epilepsie in der Regel als symptomatisch diagnostiziert. Die Anfälle der Patienten sind oft fokal. In jüngerer Zeit wurden generalisierte Epilepsien und Myoklonien mit verschiedenen Mikrodeletionssyndromen assoziiert. Zu ihnen gehört auch das velokardiofaziale Syndrom aufgrund einer Mikrodeletion auf 22q11.2. Über mögliche pathophysiologische Zusammenhänge wurde bislang allenfalls spekuliert. In der vorliegenden Arbeit wird anhand von 3 eigenen Patienten und 14 Fällen aus der Literatur ein möglicher Zusammenhang zwischen velokardiofazialem Syndrom und generalisierter Epilepsie sowie Myoklonie diskutiert. Die Klärung solcher genetischer Assoziationen setzt einerseits die genaue Kenntnis des jeweiligen Syndroms sowie andererseits die klare Klassifizierung des epileptologischen Phänotyps voraus. Dies ist nicht nur für das bessere Verständnis der zugrunde liegenden Pathomechanismen von Bedeutung, sondern kann vielleicht auch die Wahl der antiepileptischen Pharmakotherapie günstig beeinflussen.

**Epileptologie 2010; 27: 189 – 197**

**Schlüsselwörter:** Velokardiofaziales Syndrom, Epilepsie, Myoklonie, GABA-Rezeptor

### Epilepsies généralisées idiopathiques chez les patients avec un syndrome vélocardiofacial (microdélétion 22q11.2)

Les épilepsies idiopathiques généralisées sont un grand groupe de désordres épileptiques. En général le

mécanisme génétique sous jacent est inconnu. Cependant des mutations dans les gènes du récepteur GABA ainsi que dans d'autres canaux ioniques sont associées aux divers types d'épilepsie.

Dans certains syndromes génétiques comme les syndromes microdélétionnels, une épilepsie symptomatique est associée au syndrome. Les crises sont souvent focales. L'association d'épilepsie généralisée et de myoclonies a été associée avec plusieurs syndromes microdélétionnels par le passé comme par exemple le syndrome vélocardiofacial à cause d'une microdélétion à 22q11.2. Les mécanismes pathophysiologiques restent encore peu clairs. Dans l'étude actuelle, le lien entre le syndrome vélocardiofacial et l'épilepsie généralisée et la myoclonie sera discuté sur la base de 3 patients et 14 cas de la littérature. Afin de clarifier de tels mécanismes, une connaissance approfondie de ces syndromes et une classification précise des phénotypes épileptiques s'imposent. Ceci est non seulement utile pour la compréhension des mécanismes pathophysiologiques mais peut également avoir un impact sur le choix de la thérapie antiépileptique.

**Mots clés :** Syndrome vélocardiofacial, épilepsie, myoclonie, récepteur GABA

### Idiopathic Generalized Epilepsies in Patients with Velocardiofacial Syndrome (Microdeletion 22q11.2)

Idiopathic generalized epilepsies represent a large group of epileptic disorders. In most cases the underlying genetic background remains to be revealed. However, mutations of genes encoding GABA-receptors as well as certain ion channels are associated with several types of generalized epilepsy.

In common genetic disorders, such as microdeletion syndromes, a syndrome-associated epilepsy is normally diagnosed as being symptomatic. The patient's seizures are often focal. In the recent past generalized epilepsy as well as myoclonus have been brought into connection with different microdeletion syndromes, such as the velocardiofacial syndrome. Still, there have only

been speculations on possible pathophysiologic interrelations so far. In this article possible links between the velocardiofacial syndrome and generalized epilepsy as well as myoclonus are discussed on 3 patients and 14 further cases from the literature. The knowledge of the respective syndromes as well as the delineation of the epilepsy phenotype is a prerequisite for the identification of the relationship between both.

This would not only enable a better understanding of the underlying pathomechanisms but also might have an impact on the right choice of the antiepileptic medication.

**Key words:** Velocardiofacial syndrome, epilepsy, myoclonus, GABA-receptor

## Einleitung

Idiopathische generalisierte Epilepsien (IGE) sind eine Gruppe von epileptologischen Krankheitsbildern mit oft fließenden Übergängen. Zu den häufigsten Formen gehören neben der juvenilen myoklonischen Epilepsie (JME, Impulsiv-Petit-mal, Janz-Syndrom) auch die Absencen-Epilepsie des Kindesalters, die juvenile Absencen-Epilepsie (CAE bzw. JAE) sowie die Aufwach-Grand mal-Epilepsie (GME) [1].

Sie alle sind gekennzeichnet durch wiederkehrende Anfälle ohne nachweisbare lokale oder diffuse Hirnschädigung bzw. metabolische Grunderkrankung. Die Anfälle treten mit initial generalisierten bilateralen, synchronen, symmetrischen EEG-Veränderungen auf.

Die einzelnen IGE sind heterogen. Man geht in vielen Fällen von einer polygenen Vererbung, aber grundsätzlichen ätiologischen Gemeinsamkeiten mit Syndrom-übergreifenden Suszeptibilitätsgenen aus [2]. Dies begründet sich aus der Beobachtung, dass Mitglieder einzelner IGE-Familien oft an unterschiedlichen IGE-Formen leiden (Syndrom-Diskordanz). In der Literatur sind verschiedene Suszeptibilitätsloci beschrieben. Monogene Veränderungen, die zu einer Prädisposition für eine IGE führen, sind ebenfalls einige wenige bekannt.

Offenbar spielen GABA-Rezeptoren in der Genese der IGE eine wichtige Rolle. So werden von den wenigen bekannten Suszeptibilitätsgenen beispielsweise Veränderungen der Gene für die GABA<sub>A</sub>-Rezeptor-Untereinheiten *GABRB3* und *GABRG2* mit der CAE [3, 4] in Verbindung gebracht. Veränderungen in *GABRD* prädisponieren für eine JME [5], während *GABRA1* mit sowohl JME [6] als auch CAE [7] assoziiert ist.

Epileptische Anfälle sind allgemein ein häufiges Symptom zahlreicher Dysmorphiesyndrome. Viele zytogenetische Chromosomenanomalien, wie Deletionen und Duplikationen, gehen mit Krampfanfällen einher. Darüber hinaus finden sich bei Patienten mit Epilepsie gehäuft grössere, nicht-lokusspezifische Deletionen >2Mb [8]. Nur selten haben die jeweiligen Patienten

eine einheitliche und gemeinsame Anfallssemiologie bzw. spezifische elektrophysiologische Veränderungen. Zudem stellt die Epilepsie in der Regel nur eines von vielen Symptomen dar und wird in publizierten Fallberichten oft nur knapp beschrieben. Eine Prädisposition für generalisierte Epilepsien konnte kürzlich für verschiedene Mikrodeletionen nachgewiesen werden [9], allen voran für die Mikrodeletionen 15q11.2 und 16p13.11. In dieser Kohorte fielen darüber hinaus auch zwei IGE-Patienten mit einer Mikrodeletion 22q11.2 auf.

Das velokardiofaziale Syndrom (VCFS), welches durch eine Mikrodeletion des Bereiches 22q11.2 verursacht wird, ist mit einer Inzidenz von etwa 1:4'000 eine der häufigsten genetisch bedingten Formen geistiger Behinderung (teils nicht mehr gebräuchliche Synonyme: DiGeorge-Syndrom, Shprintzen-Syndrom, CATCH22 für „cardiac defects, abnormal facies, thymic hypoplasia, cleft palate and hypocalcemia“). Die Patienten haben zumeist eine typische Symptomatik bestehend aus Herzfehlern, Gaumenanomalien, fazialen Dysmorphien und geistiger Behinderung unterschiedlichen Ausmasses. Die Variabilität der Befunde ist ausgesprochen hoch, so dass einige Anlageträger klinisch kaum auffällig sind. Epileptische Anfälle sind ein typisches Merkmal des Syndroms und treten bei mehr als 20 % der Patienten auf [10, 11]. Eine genaue Beschreibung des epileptologischen Phänotyps ist bei vielen Patienten durch zusätzliche Anfälle im Rahmen einer Hypokalzämie bei Syndrom-assoziiertem primärem Hypoparathyreoidismus erschwert. Aufgrund des Auftretens von Hypokalzämie-unabhängigen epileptischen Anfällen [12] wurden im Bereich der Mikrodeletion 22q11.2 putative Kandidatengene für Epilepsie vermutet [9, 12, 13]. Konkrete Suszeptibilitätsgene waren bislang nicht offensichtlich. Aus den Familien der diversen Ionenkanäle sowie GABA-Rezeptoren, welche bei der Entstehung generalisierter Epilepsien eine wichtige Rolle spielen, liegen keine Vertreter im deletierten Bereich, welcher bei der klassischen Mikrodeletion 22q11.2 knapp 3 Mb umfasst.

## Methodik

Aufgrund dreier eigener Patienten mit VCFS und einer zusätzlichen JME bzw. Verdacht auf JME suchten wir in der Literatur nach weiteren Patienten mit dieser oder ähnlichen Befundkombinationen. Dabei interessierten uns besonders VCFS-Patienten mit generalisierter Epilepsie, Myoklonien oder beidem. Hierbei wurden nach Beschreibungen epileptologischer Phänotypen bei VCFS-Patienten gesucht und die jeweiligen Patienten miteinander verglichen.

## Gemeinsames Auftreten von velokardiofazialem Syndrom und generalisierter Epilepsie

Detaillierte Beschreibungen der Anfallssemiolo-

gien bzw. EEG-Befunde stellen bei publizierten VCFS-Patienten die Ausnahme dar. Gelegentlich findet man Kohorten, aus welchen jedoch nur von wenigen Patienten klinische Daten publiziert wurden, die auf ein

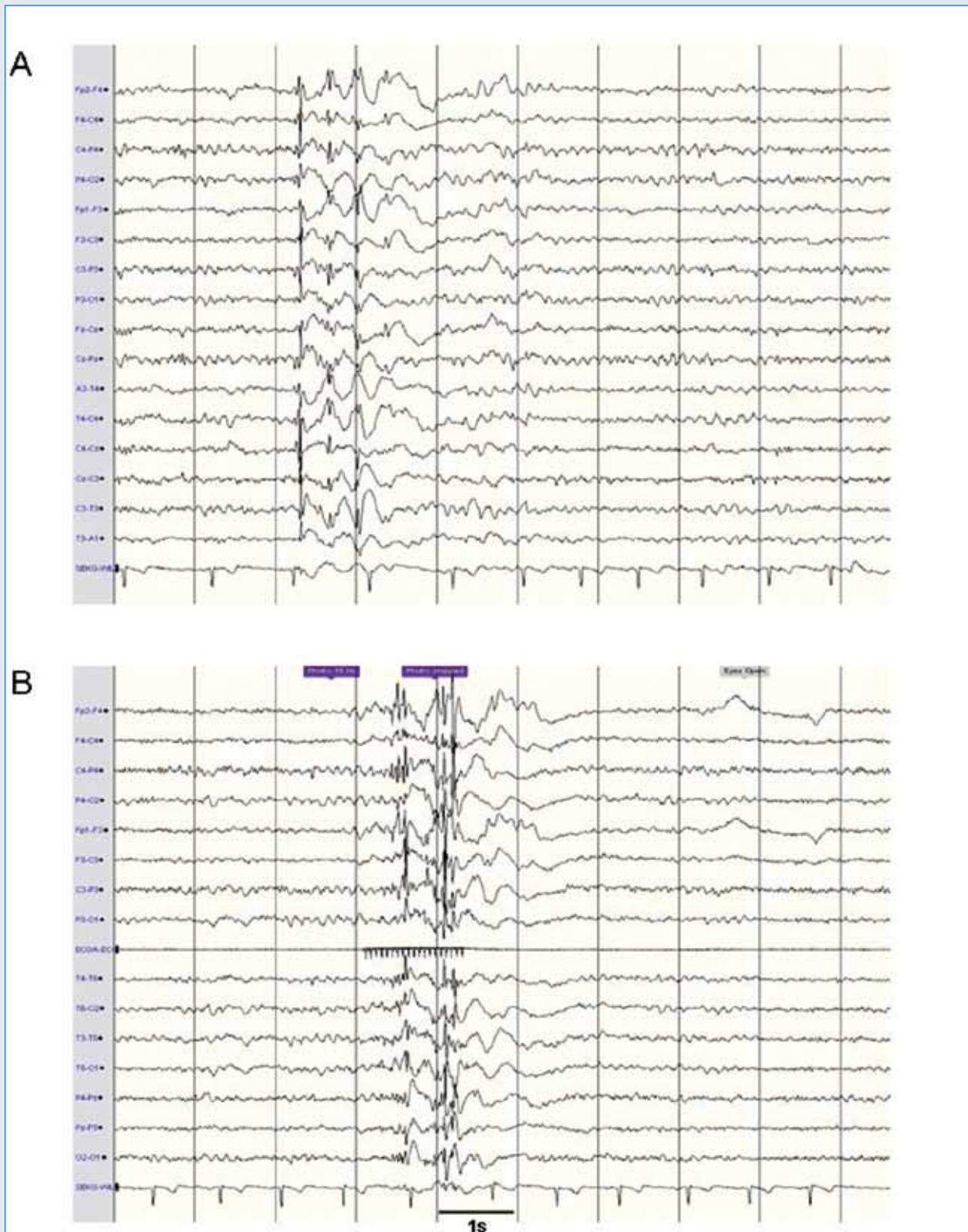


Abbildung 1: EEG von Patientin 1 mit spontan auftretenden bilateral synchronen Polyspike-Wave-Komplexen (A), die auch durch Fotostimulation ausgelöst werden können (B).

## Tabelle 1

### Patienten mit velokardiofazialem Syndrom und idiopathischer generalisierter Epilepsie

Patient und ggf. Publikation	VCS-typische Dysmorphien	Hertz	Gaumen	Sprache	Geistige Behinderung	Verhaltens- & psychiatrische Auffälligkeiten	Hypokalzämie	GTKA	Myoklonien	Fieberkrämpfe	EEG	MRI/CT	Ansprechen auf Valproat	Diagnose	Age of onset	Nachweis	Grosse in Mb	Ursprung
1 Lemke	+	VSD	hoch, asymm.	nasal	mild, IQ72	scheu, schüchtem, psychotisch	-	+	+	-	Bilaterale frontozentrale Polyspike-Waves, fotoensibel	o.B.	ja	JME	14	MLPA	22,5	dn
2	+	-	hoch	nasal	keine	scheu, schüchtem, psychotisch	+	+	+	+	Bilaterale Spikes und Polyspike-Waves kurz nach dem Aufwachen, teils mit bilateralen Myoklonien korrelierend	Zysten am Felsenbein	ja	JME	16	MLPA	22,5	nu
3	+	ASD	hoch	keine	moderat	hyperaktiv	-	+	+	+	Generalisierte bilaterale Spike-Waves	Bilaterale perisylvische Polymikrogyrie	ka	IGE / JME?	10	FISH	ka	dn
4 Sachdev	+	Fallot	SGS, uvula bifida	nasal	mild-moderat	scheu, schüchtem, psychotisch	+	+	+	-	Bifrontale polyspike-Waves	Diffuse milde Atrophie, Cavum Septum pellucidum	ka	IGE / JME?	22	FISH	ka	nu
5 De Kovel	ka	ka	ka	ka	mild	ka	ka	+	ka	ka	ka	ka	ka	IGE	9	aCGH	22,5	nu
6 De Kovel	ka	ASD*	IKGS links*	ka	keine	unauffällig	-	+	-	-	Generalisierte Spikes und Polyspike-Waves*	o.B.*	ka	IGE	20	aCGH	22,5	dn
7 Rouberite	+	VSD	ka	nasal	schwer, IQ41	ka	+	+	ka	ka	Bilaterale 3/5 Spikes und Waves, teils gefolgt von hoch-ampl. Deltawellen rechts temporal	Diffuse milde Atrophie	ja	Atyp. Absencen	6	FISH (q22x)	ka	dn
8 El Tahir	+	VSD	ka	ka	mild, IQ76	impulsiv, aggressiv, schizo-phrenie	ka	+	+	+	Bursts von hoch-ampl. slow Waves mit sharp Spikes i.S. einer generalisierten Epilepsie, fotoensibel	ka	ja	JME	17	FISH	ka	nu
9 El Tahir	+	-	ka	ka	schwer, IQ48	scheu, aggressiv, impulsiv, schizo-afektive Psychose	ka	+	+	+	Waves von 3 - 4 Hz verbunden mit moderat/ hoch-ampl. Aktivität von 0 - 12 Hz	o.B.	nein	IGE / JME?	16	FISH	ka	nu
10 Kao	+	-	hoch	ka	ka	ka	+	+	+	-	Generalisierte irreguläre Spikes und Polyspikes, teils mit Myoklonien korrelierend sowie Spikes rechts zentral	o.B.	ja	IGE / JME?	15	FISH	ka	nu
11 Kao	+	VSD, DORV	ka	nasal	ka	ka	-	+	+	+	Multifokale, irreguläre generalisierte Spikes, teils bilateral mit Myoklonien korrelierend	o.B.	ka	IGE / JME?	5	FISH	ka	nu
12 Kao	+	VSD, AB-Anomalie	ka	nasal	ka	ka	+	+	-	+	Bursts von 3/s irregulären generalisierten Spikes und slow Waves	o.B.	ka	IGE	11	FISH	ka	nu
13 Kao	ka	ka	ka	ka	ka	ka	ka	ka	ka	ka	ka	ka	ka	IGE	ka	ka	ka	ka
14 Kao	ka	ka	ka	ka	ka	ka	ka	ka	ka	ka	ka	ka	ka	IGE	ka	ka	ka	ka
15 Kao	ka	ka	ka	ka	ka	ka	ka	ka	ka	ka	ka	ka	ka	IGE	ka	ka	ka	ka
16 Kao	ka	ka	ka	ka	ka	ka	ka	ka	ka	ka	ka	ka	ka	IGE	ka	ka	ka	ka
17 Kao	ka	ka	ka	ka	ka	ka	ka	ka	ka	ka	ka	ka	ka	IGE	ka	ka	ka	ka

AB - Aortenbogen, aCGH – array comparative genomic hybridization, ASD – Atriumseptumdefekt, asymm. – asymmetrisch, atyp. – atypisch, dn – de novo, DORV – Double Outlet Right Ventricle, FISH – Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung, Hz – Hertz, IGE – Idiopathische Generalisierte Epilepsie, JME – Juvenile Myoklonische Epilepsie, LKGS – Lippen-Kiefer-Gaumenspalte, MLPA – Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification, GTKA – generalisiert tonisch-klonische Anfälle, ka – keine Angabe, nu – nicht untersucht, o.B. – ohne pathologischen Befund, SGS – submuköse Gaumenspalte, VSD – Ventrikelseptumdefekt  
\*personal communication PD Dr. Yvonne Weber, Neurologie, Universität Tübingen

gehäuftes Vorliegen von generalisierten Epilepsien beim VCFS hindeuten [9, 12]. Einzelne Fallberichte beschreiben ein gemeinsames Auftreten des Syndroms mit Rolando-Epilepsie [14], atypischen Absencen [15, 16] sowie JME [17, 18].

Nach Sichtung der Literatur sowie eigener Fälle, fiel eine Häufung von VCFS-Patienten mit generalisierter Epilepsie bzw. Myoklonien auf. Von den in **Tabelle 1** aufgeführten Patienten sind Patienten 1-3 den Autoren selbst bekannt. **Abbildung 1** zeigt die für die JME typischen spontanen generalisierten Spike-Wave-Komplexe sowie Polyspike-Wave-Komplexe nach Fotostimulation im EEG von Patientin 1 (**Abbildung 1**), welche bereits als Fallbericht publiziert wurde [17]. Die weiteren



**Abbildung 2:** Patient 3 mit VCFS-typischen kraniofazialen Dysmorphien: langes, schmales Gesicht, breite Nasenwurzel, hohe Stirn, prominentes Kinn, Ohrdysmorphien sowie Zahnfehlstellungen.

Patienten stammen aus publizierten Fallberichten bzw. Kohorten anderer Autoren [9, 12, 15, 18, 19]. Sofern die jeweiligen Angaben erhoben werden konnten, wiesen alle Patienten die für das VCFS typischen kraniofazialen Dysmorphien (unter anderem langes, schmales Gesicht, breite, kräftige Nasenwurzel, schmale Lidspalten, prominentes Kinn, Ohrdysmorphien) auf. Auch die weiteren Befunde spiegelten das für das VCFS typische Spektrum der Befunde wider. So hatten die meisten Patienten Herzfehler und Gaumenanomalien sowie eine näselnde Sprache. Der Grad der geistigen Behinderung variierte von „schwer“ bis „keine“. Verhaltensauffällig-

keiten mit Problemen der sozialen Interaktion waren die Regel. Im Jugendalter entwickelten sich gehäuft psychiatrische Störungen bis hin zur schizoaffektiven Psychose und Schizophrenie. Viele der Patienten hatten eine Hypokalzämie infolge eines primären Hypoparathyreoidismus, was bei einigen Patienten als Ursache für die generalisierten Krampfanfälle des Kindesalters gewertet wurde.

Alle Patienten litten unter generalisierten tonisch-klonischen Anfällen (GTKA) und oft zusätzlich unter einschliessenden Myoklonien zumeist der oberen Extremitäten, oft mit Häufung in den Morgenstunden, was zur Diagnose einer juvenilen myoklonischen Epilepsie führte (Patienten 1, 2, 8) oder verdächtig hierauf erschien (Patienten 3, 4, 9, 10, 11). Das Manifestationsalter lag beim Grossteil der Patienten in der zweiten Lebensdekade (Minimum 5 Jahre, Maximum 22 Jahre). Fotosensibilität liess sich bei 2 Patienten (1 und 8) nachweisen. Bei Patient 7 standen im Gegensatz zu den anderen Patienten 10 - 20-sekündige Bewusstseinstörungen mit gelegentlichem nuchalem Tonusverlust im Vordergrund.

Im EEG waren regelmässig bilaterale, generalisierte Spikes, Poly-Spikes und Spike-Waves nachweisbar. Patient 7 zeigte die für Absencen typischen generalisierten 3/s Spike-Wave-Komplexe.

Valproat konnte bei vielen Patienten (Patienten 1, 2, 7, 8, 10) die Anfälle gut unterdrücken, war jedoch aufgrund des Nebenwirkungsprofils, vor allem hinsichtlich der Gewichtszunahme, nicht immer als Dauermedikation geeignet.

In der zerebralen Bildgebung fiel bei zwei Patienten (4, 7) eine diffuse allgemeine, milde Atrophie auf. In der Mehrheit der Fälle zeigten sich jedoch unauffällige Verhältnisse. Lediglich bei Patient 3 (**Abbildung 2**) wurde eine bilaterale Polymikrogyrie im MRI nachgewiesen. Eine derartige Polymikrogyrie kann als Ursache der generalisierten Epilepsie gewertet werden [20]. Es ist jedoch auch möglich, dass die generalisierte Epilepsie des Patienten einen hiervon unabhängigen Befund darstellt.

Nimmt man alle acht Patienten (1 - 4 und 8 - 11 aus **Tabelle 1**) zusammen, bei welchen die Diagnose bzw. der Verdacht auf eine JME besteht, so ergibt sich folgendes Bild. Alle acht Patienten fielen durch GTKAs sowie Myoklonien auf, 5/8 der Patienten (62,5 %) hatten Fieberkrämpfe, 2/8 der Patienten (25 %) waren fotosensibel. Bis auf die Fieberkrämpfe, welche bei der JME mit einer Häufigkeit von lediglich 5 - 10 % angegeben werden [21], entspricht dies dem typischen Verteilungsbild der JME. Absencen waren bei allen acht Patienten nicht beschrieben. Das Erkrankungsalter lag in 6/8 der Fälle (75 %) zwischen dem 10. und 17. Lebensjahr, Patient 11 erkrankte bereits mit 5, Patient 4 erst mit 22 Jahren. Auch dies entspricht in etwa der Altersverteilung bei JME.

## Gemeinsames Auftreten von velokardiofazialem Syndrom und Myoklonien

Das Auftreten von Tremor-ähnlichen myoklonischen Bewegungsstörungen bei VCFS-Patienten wurde in einem einzelnen Fallbericht eines Mutter-Sohn-Paares beschrieben [22]. Diese gingen jedoch offenbar nicht mit epileptischen Anfällen der Patienten einher, und es sind keine EEG-Daten bekannt. Beide Patienten sind daher nicht in **Tabelle 1** aufgeführt.

Dass Myoklonien im Rahmen einer generalisierten Epilepsie bei VCFS-Patienten auftreten können, ist in der Literatur hingegen mehrfach beschrieben [12, 17, 18, 19] (Patienten 1, 4, 8, 9, 10, 11 in **Tabelle 1**).

Bei Patient 3 kann die generalisierte Epilepsie möglicherweise auf die bilaterale Polymikrogyrie zurückgeführt werden. Dies erklärt jedoch nicht notwendigerweise die beim Patienten ebenfalls diagnostizierten Myoklonien.

Neben den in **Tabelle 1** aufgeführten Patienten ist den Autoren ein weiterer Fall eines VCFS-Patienten bekannt. Hierbei handelt es sich um einen jungen Mann mit Syndrom-typischer Symptomatik (Vorhof- und Ventrikelseptumdefekt, Transpositionsstellung der Aorta, Hypoplasie der Pulmonalarterien, Infektneigung bei Thymushypoplasie, Hypokalzämie, milde geistige Behinderung). Die zusätzlich bestehende Epilepsie präsentierte sich semiologisch durch rezidivierende tonisch-klonische Anfallsreihen sowie linksbetonte Myoklonien vor allem der Beine. Für letztere fand sich jedoch kein elektrophysiologisches Korrelat im EEG, das ansonsten eine verlangsamte Grundaktivität und eine rechts temporal anterior bis rechts frontal zentrale mittelgradige bis schwere Herdstörung ohne epileptische Potenziale zeigte. Die EEG-Befunde dieses Patienten waren somit nicht hinweisend für eine generalisierte Epilepsie.

## Genetik der Patienten mit velokardiofazialem Syndrom und idiopathischer generalisierter Epilepsie

Bei allen in **Tabelle 1** aufgeführten Patienten wurde das Vorliegen der Mikrodeletion 22q11.2 mit molekularzytogenetischen Methoden bestätigt. Hierbei kamen 3 Methoden zum Einsatz. Bei der Fluoreszenz-*in-situ*-Hybridisierung (FISH) wird die Zielregion des jeweiligen Chromosoms mit einer Fluoreszenzsonde markiert. Diese Methode lässt keine Aussage zur Grösse einer Deletion zu. Die „Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification“ (MLPA) gibt für mehrere Marker einer chromosomalen Zielregion Informationen über die Anzahl der Allele an. Hierdurch können sowohl Deletionen als auch Duplikationen erkannt und in ihrer Grösse beurteilt werden. Bei der Array Comparative Genomic Hybridisation (Array-CGH) ist ebenfalls eine Aussage zu Deletionen und Duplikationen sowie deren Grösse

möglich. Sie beschränkt sich jedoch nicht auf eine vorab definierte Zielregion, sondern umfasst das gesamte Genom.

Beim Grossteil der Patienten (1 - 4 und 7 - 17) aus **Tabelle 1** wurde aufgrund des Phänotyps bereits klinisch der Verdacht auf eine Mikrodeletion 22q11.2 gestellt. Bei Patienten 1 und 2 wurde die Diagnose durch den Nachweis der klassischen Deletion mittels MLPA bestätigt. Bei Patient 3 sowie den meisten publizierten Fällen wurde die Deletion mittels FISH nachgewiesen. Bei allen Patienten, bei denen die Eltern für eine Testung zur Verfügung standen, konnte die Mikrodeletion als *de novo* bestätigt werden.

Patienten 5 und 6 wurden im Rahmen einer Array-CGH-Studie zur Abklärung genetischer Ursachen von IGE [9] als Träger einer Mikrodeletion 22q11.2 identifiziert. Zumindest einer der beiden Patienten zeigte Befunde (unter anderem Lippen-Kiefer-Gaumenspalte und Vorhofseptumdefekt), welche auch mit der klinischen Verdachtsdiagnose eines velokardiofazialen Syndroms vereinbar sind (mündliche Information von Frau PD Dr. Yvonne Weber, Tübingen). Die deletierten Marker zeigten bei beiden Patienten eine Deletionsgrösse von  $\geq 2,5$  Mb an.

Alle vier Patienten, bei denen die Grösse der Deletion bestimmt werden konnte, zeigten die klassische 2,5 - 3 Mb grosse Deletion der Region 17 - 20 Mb im Bereich der chromosomalen Bande 22q11.2.

Bei Patient 7 [15] mit atypischen Absencen liegt eine komplexe Translokation der Chromosomen 22 und X als Ursache der Deletion 22q11.2 vor. Daher ist es bei diesem Patienten nicht ausgeschlossen, dass auch X-chromosomale Abschnitte für die Symptomatik mitverantwortlich sind.

## Zusammenhang zwischen Mikrodeletion 22q11.2 und GABA-Rezeptoren

In der Zusammenschau der Patienten (**Tabelle 1**) erscheint ein Zusammenhang zwischen dem VCFS infolge Mikrodeletion 22q11.2 und IGE, insbesondere der JME denkbar.

Im Fallbericht zu Patient 1 [17] wurde neben einem zufälligen parallelen Auftreten der beiden doch relativ häufigen Entitäten VCFS und JME auch die Möglichkeit der Demaskierung einer latenten Anfallsanfälligkeit aufgrund Hemizygotie der Region 22q11.2 diskutiert. Für letztere Vermutung könnte die kürzlich erschienene Arbeit von Zunner et al. [23] einen weiteren Erklärungsansatz bieten. In dieser Arbeit wurde in GABA<sub>B1</sub>-exprimierenden Zellen nach potenziellen Bindungspartnern gesucht. Hierbei konnten mit zwei unterschiedlichen Screening-Methoden die beiden Proteine DGCR6 und DGCR6L („DiGeorge Syndrome Critical Region“ 6 bzw. 6-like) identifiziert werden. Die Funktion beider Proteine ist weitgehend unbekannt. Die für sie kodierenden Gene (*DGCR6* und *DGCR6L*) liegen aber im Bereich der

Mikrodeletion 22q11.2. Aus den Ergebnissen der Studie wurde geschlossen, dass die GABA<sub>B1</sub>-Rezeptor-Untereinheit mit DGCR6 im endoplasmatischen Retikulum interagiert, bevor mittels heteromerer Verbindung der GABA<sub>B1</sub>- und GABA<sub>B2</sub>-Untereinheiten der funktionelle GABA<sub>B</sub>-Rezeptor entsteht.

Dies erscheint insbesondere dadurch interessant, dass GABA-Rezeptoren bei der Entstehung der JME eine Rolle spielen. So stehen, wie bereits erwähnt, Mutationen verschiedener GABA<sub>A</sub>-Rezeptor-Untereinheiten mit dem Auftreten von JME und Absencen im Zusammenhang.

GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren vermitteln die schnelle inhibitorische Wirkung von  $\gamma$ -Aminobuttersäure (GABA). GABA<sub>B</sub>-Rezeptoren führen postsynaptisch zu einer Aktivierung von ligandengesteuerten Kalium-Kanälen und wirken inhibitorisch, während sie präsynaptisch zusätzlich über einen Verschluss von ligandengesteuerten Kalzium-Kanälen die Kalzium-Konzentration und damit die Transmitterfreisetzung aus der Präsynapse reduzieren [24].

Mäuse, in denen die GABA<sub>B1</sub>-Rezeptor-Untereinheit (*GABBR1*) ausgeschaltet wurde, zeigen einen Verlust der prä- und postsynaptischen GABA<sub>B</sub>-Antwort [25]. Dies führte zu hyperaktiven Verhaltensauffälligkeiten sowie zu elektrophysiologischen Veränderungen. Das EEG zeigte regelmässig 3 - 5/s Spike-Waves. Bei den Mäusen traten gehäuft klonische Anfälle auf. Seltener wurden atypische Absencen sowie tonisch-klonische Anfälle registriert. Die Gabe des GABA<sub>B</sub>-Agonisten Baclofen führte zu Delta-Wellen im EEG der GABA<sub>B1</sub>+/-Mäuse (Wildtyp) jedoch nicht bei den GABA<sub>B1</sub>-/-Mäusen, was als Zeichen der verminderten GABA<sub>B</sub>-Aktivität gewertet wurde.

Linkage-Untersuchungen erbrachten bislang keine signifikanten Hinweise für eine Beteiligung der Region 22q11.2 bei der Entstehung von VCFS-unabhängiger Epilepsie. Über das Vorhandensein von Kandidatengenen für Epilepsie wurde spekuliert [9, 12, 13], jedoch ist es naheliegender, dass in der Region Interaktor- bzw. Modifieregene liegen, deren fehlender Effekt auf andere Gene zur Entwicklung einer Epilepsie führen kann, wie es bei oben beschriebener Interaktion mit dem GABA<sub>B1</sub>-Rezeptor wahrscheinlich erscheint.

Interessanterweise liegt *GABBR1* beim Menschen auf dem chromosomalen Abschnitt 6p21.3, welcher auch als einer von 3 Suszeptibilitätsloci für JME beschrieben ist [26]. Als JME-Kandidatengen auf 6p21.3 wird jedoch das von *GABBR1* etwas weiter proximal gelegene *BRD2* vermutet [27].

Unsere Beobachtungen deuten zudem auf eine beim VCFS unabhängig vom Epilepsietyp bestehende Assoziation mit Myoklonien hin. Ein unspezifischer, nicht an das Vorliegen eines JME-Phänotyps gekoppelter myokloniegener Effekt einer Mikrodeletion 22q11.2 ist daher ebenfalls denkbar und könnte möglicherweise gleichfalls über dysfunktionale GABA<sub>B</sub>-Rezeptoren vermittelt werden.

## GABA<sub>B</sub>-Rezeptoren und Schizophrenie

Unabhängig von weiteren Symptomen entwickeln erwachsene VCFS-Patienten häufig schizophreniforme Psychosen [28]. In GABA<sub>B1</sub>-„knock out“-Mäusen konnte eine GABA<sub>B</sub>-vermittelte Inhibition des dopaminergen Systems beobachtet werden [29]. Eine Aktivierung von GABA<sub>B</sub>-Rezeptoren wirkt sich hingegen positiv in der Behandlung therapieresistenter Schizophrenie aus [30]. So konnte die Gabe des GABA<sub>B</sub>-Agonisten Baclofen in zwei Studien an jedoch relativ kleinen Kohorten von schizophrenen Patienten die psychiatrische Symptomatik der Patienten teils deutlich lindern [31, 32]. Darüber hinaus wird vermutet, dass Clozapin, ein effektives Psychopharmakon in der Behandlung der Schizophrenie, seine Wirkung zumindest teilweise über GABA<sub>B</sub>-Rezeptor-vermittelte inhibitorische Neurotransmission entfaltet [33].

Im Bereich der Mikrodeletion 22q11.2 liegen mit *COMT* (Catechol-O-Methyltransferase) und *PRODH* (Prolin-Dehydrogenase) noch mindestens zwei weitere Suszeptibilitätsgene für Schizophrenie, deren reduzierte Gendosis möglicherweise ebenfalls zur erhöhten Inzidenz dieser Erkrankung bei VCFS-Patienten beiträgt. Karayiorgou et al. [34] zeigten, dass sich bei 2 % der Patienten mit Schizophrenie eine Mikrodeletion 22q11.2 nachweisen liess. Bei kindlicher Schizophrenie waren es sogar 6,4 % [35].

## Zusammenfassung und Schlussfolgerungen

Aufgrund der Anzahl der hier aufgeführten Patienten und der Parallelen in ihrer jeweiligen Symptomatik lässt sich sagen, dass ein Zusammenhang zwischen dem VCFS und der IGE, insbesondere der JME durchaus wahrscheinlich ist. Die aufgeführten Daten scheinen darüber hinaus einen Hinweis für ein gehäuftes Auftreten von Myoklonien bei VCFS-Patienten zu geben.

Als zugrunde liegender Pathomechanismus stellt die gestörte Funktion der GABA<sub>B</sub>-Rezeptoren eine interessante Erklärungsmöglichkeit dar, da sich hieraus eine therapeutische Perspektive zur Behandlung sowohl der Epilepsie als auch schizophreniformer Psychosen der Patienten ergeben könnte, die weiter überprüft werden sollte. Da GABA<sub>B</sub>-Agonisten einen günstigen Effekt bei Schizophrenie-Patienten bewirken, erscheinen diese Medikamente in der Behandlung von Patienten mit VCFS möglicherweise geeignet. Es ist jedoch bekannt, dass gerade Baclofen auch epileptogen wirken und bei bis zu 10,4 % der Patienten Krampfanfälle auslösen kann [36]. Falls die Epilepsie bei VCFS-Patienten tatsächlich auf eine Störung der GABA<sub>B</sub>-Rezeptoren zurückzuführen ist, bleibt vorerst offen, ob die Gabe von GABA<sub>B</sub>-Agonisten auch unter epileptologischen Gesichtspunkten von Vorteil ist.

Unabhängig von der Diagnose einer IGE bzw. sogar JME sollten behandelnde Neurologen bei Patienten

mit dysmorphen Stigmata und einer möglicherweise zusätzlichen Symptomatik im Sinne von Herz- und/oder Gaumenanomalien und/oder psychiatrischen Befunden an das Vorliegen eines velokardiofazialen Syndroms als Ursache der Gesamtsymptomatik denken. Eine geistige Behinderung muss hierbei nicht zwangsläufig zur Symptomatik gehören bzw. kann eventuell nur sehr milde ausgeprägt sein.

Die Aussagekraft unserer Untersuchung im Hinblick auf Suszeptibilitäts-, Interaktor- bzw. Modifizier-Gene für IGE auf Chromosom 22q11.2 ist insofern eingeschränkt, als die Zahl der betrachteten Patienten klein und eine „sampling bias“ anzunehmen ist. Neben generalisierten sind auch fokale Epilepsien beim VCFS beschrieben [37]. Größere Studien sind erforderlich, in denen VCFS-Patienten unabhängig vom epileptologischen Phänotyp rekrutiert und anschliessen hinsichtlich ihrer Epilepsiediagnose beurteilt werden. Ausserdem sollte dabei angestrebt werden, den deletierten Chromosomenabschnitt genau zu bestimmen und Deletionen/Duplikationen in anderen Genomabschnitten auszuschliessen.

## Referenzen

1. Commission on Classification and Terminology of the International League against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989; 30: 389-399
2. Janz D, Beck-Mannagetta G, Sander T. Do idiopathic generalized epilepsies share a common susceptibility gene? *Neurology* 1992; 42: 48-55
3. Tanaka M, Olsen RW, Medina MT et al. Hyperglycosylation and reduced GABA currents of mutated GABRB3 polypeptide in remitting childhood absence epilepsy. *Am J Hum Genet* 2008; 82: 1249-1261
4. Wallace RH, Marini C, Petrou S et al. Mutant GABA(A) receptor gamma2-subunit in childhood absence epilepsy and febrile seizures. *Nat Genet* 2001; 28: 49-52
5. Dibbens LM, Feng HJ, Richards MC et al. GABRD encoding a protein for extra- or peri-synaptic GABAA receptors is a susceptibility locus for generalized epilepsies. *Hum Mol Genet* 2004; 13: 1315-1319
6. Cossette P, Liu L, Brisbois K et al. Mutation of GABRA1 in an autosomal dominant form of juvenile myoclonic epilepsy. *Nat Genet* 2002; 31: 184-189
7. Maljevic S, Krampfl K, Cobilanschi J et al. A mutation in the GABA(A) receptor alpha(1)-subunit is associated with absence epilepsy. *Ann Neurol* 2006; 59: 983-987
8. Heinzen EL, Radtke RA, Urban TJ et al. Rare deletions at 16p13.11 predispose to a diverse spectrum of sporadic epilepsy syndromes. *Am J Hum Genet* 2010; 86: 707-718
9. De Kovel CG, Trucks H, Helbig I et al. Recurrent microdeletions at 15q11.2 and 16p13.11 predispose to idiopathic generalized epilepsies. *Brain* 2010; 133: 23-32
10. Smith DW and Jones KL. *Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation* (6th ed). Philadelphia, PA: Elsevier Saunders, 2005
11. Kitsiou-Tzeli S, Kolialexi A, Fryssira H et al. Detection of 22q11.2 deletion among 139 patients with Di George/Velocardiofacial syndrome features. *In Vivo* 2004; 18: 603-608
12. Kao J, Mariani DM, McDonald-McGinn MK et al. Increased prevalence of unprovoked seizures in patients with a 22q11.2 deletion. *Am J Med Genet A* 2004; 129: 29-34
13. Berkovic SF, Serratosa JM, Phillips HA et al. Familial partial epilepsy with variable foci: clinical features and linkage to chromosome 22q12. *Epilepsia* 2004; 45:1054-1060
14. Coppola G, Sciscio N, Russo F et al. Benign idiopathic partial seizures in the velocardiofacial syndrome: report of two cases. *Am J Med Genet* 2001; 103: 172-175
15. Roubertie A, Semprino M, Chaze AM et al. Neurological presentation of three patients with 22q11 deletion (CATCH 22 syndrome). *Brain Dev* 2001; 23: 810-814
16. Bernhard MK, Kantzer AK, Kujat A, Merckenschlager A. 22q11.2-Mikrodeletion mit atypischen Absencen, Dysmorphie und Skoliose. *Monatsschr Kinderheilkd* 2007; 155: 62-64
17. Lemke JR, Beck-Wödl S, Zankl A et al. Juvenile myoclonic epilepsy with photosensitivity in a female with Velocardiofacial syndrome (del(22)(q11.2)) – causal relationship or coincidence? *Seizure* 2009; 18: 660-663
18. El Tahir MO, Kerr M, Jones RG. Two cases of generalized seizures and the Velocardiofacial syndrome – a clinically significant association? *J Intellect Disabil Res* 2004; 48: 695-698
19. Sachdev P. Schizophrenia-like illness in velo-cardio-facial syndrome: A genetic subsyndrome of schizophrenia? *J Psychosom Res* 2002; 53: 721-727
20. Parrini E, Ferrari AR, Dorn T et al. Bilateral frontoparietal polymicrogyria, Lennox-Gastaut syndrome, and GPR56 gene mutations. *Epilepsia* 2009; 50: 1344-1353
21. Baumgartner C. *Handbuch der Epilepsien*. Wien New York: Springer-Verlag, 2001
22. Baralle D, Trump D, Ffrench-Constant C, Dick DJ. Myoclonic movement disorder associated with microdeletion of chromosome 22q11. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 73: 600-601
23. Zunner D, Deschermeier C, Kornau HC. GABA(B) receptor subunit 1 binds to proteins affected in 22q11 deletion syndrome. *Biochem Biophys Res Commun* 2010; 393: 185-189
24. Aktories K. *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie* (10. Auflage). München: Elsevier Urban Fischer, 2009
25. Schuler V, Lüscher C, Blanchet C et al. Epilepsy, hyperalgesia, impaired memory, and loss of pre- and postsynaptic GABA(B) responses in mice lacking GABA(B(1)). *Neuron* 2001; 31: 47-58
26. Sander T, Bockenkamp B, Hildmann T et al. Refined mapping of the epilepsy susceptibility locus EJM1 on chromosome 6. *Neurology* 1997; 49: 842-847
27. Pal DK, Evgrafov OV, Tabares P et al. BRD2 (RING3) is a probable major susceptibility gene for common juvenile myoclonic epilepsy. *Am J Hum Genet* 2003; 73: 261-270
28. Murphy KC, Jones LA, Owen MJ. High rates of schizophrenia in adults with velo-cardio-facial syndrome. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56: 940-945
29. Vacher CM, Gassmann M, Desrayaud S et al. Hyperdopaminergia and altered locomotor activity in GABAB1-deficient mice. *J Neurochem* 2006; 97: 979-991
30. Daskalakis ZI, George TP. Clozapine, GABA(B), and the treatment of resistant schizophrenia. *Clin Pharmacol Ther* 2009; 86: 442-446
31. Gulmann NC, Bahr B, Andersen B, Eliassen HM. A double-blind trial of baclofen against placebo in the treatment of schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 1976; 54: 287-293
32. Frederiksen PK. Baclofen in schizophrenia therapy – preliminary note.

*Lakartidningen* 1975; 72: 456-458

33. Wu Y et al. Direct evidence showing that clozapine modulated H3-CGP 54626A binding affinity at GABA(B) receptor in vitro and enhanced GABA(B) receptor function in vivo. In: Society for Neuroscience. San Diego, 2007(Poster)
34. Karayiorgou M, Gogos JA, Galke BI et al. Identification of sequence variants and analysis of the role of the catechol-O-methyltransferase gene in schizophrenia susceptibility. *Biol Psychiatry* 1998; 43: 425-431
35. Usiskin SI, Nicolson R, Krasnewich DM et al. Velocardiofacial syndrome in childhood-onset schizophrenia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999; 38: 1536-1543
36. *Arzneimittelkompendium der Schweiz*. Basel: Documed AG, 2010
37. Gonzales W, Bautista RED. Seizures and EEG findings in an adult patient with DiGeorge syndrome: A case report and review of the literature. *Seizure* 2009; 18: 648-651

**Korrespondenzadresse:**

**Dr. med. Johannes Lemke**

**Universitätsklinik für Kinderheilkunde**

**Abteilung Humangenetik**

**Inselspital Bern**

**3010 Bern**

**Tel. 0041 31 6320210**

**Fax 0041 31 6329484**

**johannes.lemke@insel.ch**